

一种形似青蛙的有趣分子：“呱呱醚”合成探究及潜在应用

张安 黄逸轩*

中国人民大学化学系，北京 100872，中国

内容

1 原料及试剂.....	
2	
2 合成方法和表征.....	3
2.1 仪器和表征.....	3
2.2 合成方法.....	3
3 附图.....	5

1 原料和试剂

特戊酰氯购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司，3,3-二甲基丁醛、3,3-二甲基-1-丁炔、3,3-二甲基-1-丁炔购自上海迈瑞尔生化科技有限公司，(1-重氨基-2-氧代丙基)磷酸二甲酯购自江苏艾康生物医药研发有限公司，碳酸钾、乙二醇、1,2,4,5-四甲苯购自上海麦克林生化科技股份有限公司，乙腈、二甲基甲酰胺购自上海吉至生化科技有限公司，N,N-二甲基甲酰胺购自上海易恩化学技术有限公司，四氢呋喃购自南京都莱生物技术有限公司。除非另有说明，所有市售的化学制品都是未经进一步纯化而使用的。

2 合成方法和表征

1. 仪器和表征

$^1\text{H-NMR}$ were recorded on a AVANCE 400 MHz spectrometer in CDCl_3 .

2. 合成方法

(1) 4,4-二甲基戊炔的合成: 将二甲基-2-氧代丙基膦酸酯 (199mg, 166 μL , 1.2mmol) 加入到 K_2CO_3 (622毫克, 4.5毫摩尔) 和1H-咪唑-1-磺酰叠氮化物盐酸盐 (272毫克, 1.3毫摩尔) 溶于MeCN (10毫升) 的悬浮液中。

在25°C下搅拌2小时。将醛溶液 (141mg, 1.0mmol) 在MeOH (10mL) 中添加到悬浮液中, 将混合物在 25°C 下搅拌 15 小时。过滤反应混合物。用 Et_2O (3 \times 3 毫升) 清洗滤饼, 将澄清溶液小心地蒸发到硅藻土上, 而不会蒸发挥发性炔烃产物。将材料装入短插头 (2 厘米高) 上。用戊烷 (4 \times 10mL) 冲洗溶液, 并在真空中小心浓缩。产率约95%。

4,4-二甲基戊炔由 www.nmrdb.org 预测核磁数据: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.82 (9H, s), 2.46 (2H, s), 2.77 (1H, s).

(2) 4, 4-二甲基-2-戊炔醛的合成: -40°C的氮气环境下, 将2.5N的n-BuLi溶液滴加到3, 3-二甲基-1-丁炔

(65.0mmol) 溶于干THF (125mL) 的溶液中, 保持温度在-35和-40°C。完成反应后, 将无水DMF (7.75mL, 100.0mmol) 份加入反应混合物中, 将反应混合物加热至室温, 陈酿30分钟。将反应混合物倒入由10%水溶液制备的剧烈搅拌的 KH_2PO_4 (270 mL, 200 mmol) 和 MTBE (250 mL) 双相溶液中, 冷却至 5 °C, 用水 (2 \times 200毫升) 清洗有机物, 用MTBE (150mL) 提取合并的水层, 在 MgSO_4 上干燥合并的有机层, 过滤组合的有机层, 在减压下浓缩组合的有机层。用闪柱色谱法纯化产物。产率约50%。

4, 4-二甲基-2-戊炔醛由 www.nmrdb.org 预测核磁数据: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.42 (9H, s), 9.57 (1H, s).

(3) 2, 6-二叔丁基-3-新戊基苯甲醛的合成: N_2 环境下, 将催化剂[i-prNDI] $\text{Ni}_2(\text{C}_6\text{H}_6)$ (18.1mg, 0.025mmol,

5.0mol%) 在2 mL压接顶部小瓶 (用于60°C下的反应) 中溶于 C_6D_6 (1.0mL)。将两种炔和炔醛 (各0.50mmol)

分别加入催化剂溶液中并密封小瓶, 60°C下搅拌15分钟。将粗混合物暴露在空气中, 直接装载到 SiO_2 柱上。

经柱层析纯化即得产品。

2, 6-二叔丁基-3-新戊基苯甲醛由 www.nmrdb.org 预测核磁数据： δ 1.42 (9H, s), 9.57 (1H, s).

(4)第四步反应：负载酮（0.20mmol），乙二醇（0.60mmol）， ZrL_3P_{450} （4.0mg; H_3PO_4 /底物摩尔比为0.006: 1，将1, 2, 4, 5-四甲基苯（内标）和甲苯（0.5毫升）放入3毫升玻璃小瓶中。放置温和的 N_2 流从巴斯德移液管流出的气体将反应混合物稍微放入小瓶约30秒（用于冲洗小瓶中的空气）。取出移液管，立即盖上小瓶。使用磁条在110°C下搅拌反应混合物数小时。反应完成后,通过TLC监测。通过离心移除 ZrL_3P_{450} 。减压蒸发上清液。将残余物加入1, 2, 4, 5-四甲基苯中作为内标。产率约98%

产物由 www.nmrdb.org 预测核磁数据： δ 0.85 (9H, s), 1.23-1.34 (18H, 1.28 (s), 1.29 (s)), 2.23 (2H, s), 3.84-4.11 (4H, 3.92 (ddd, J = 13.1, 7.1, 1.9 Hz), 4.03 (ddd, J = 13.1, 7.4, 7.1 Hz)), 5.61 (1H, s), 6.89-7.04 (2H, 6.96 (d, J = 8.3 Hz), 6.98 (d, J = 8.3 Hz)).

(5)第五步反应：氩气条件下，在1.0mL干燥的1,2-二氯乙烷中加入 $AlCl_3$ （81mg，0.6mmol，1.0当量）和适量该醚和叔丁基甲酰氯（1.0mmol，1.2当量）。搅拌溶液30分钟。用1M HCl淬灭溶液。用 EtOAc 提取溶液。用盐水清洗合并的有机层。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层。浓缩组合的有机层在真空中.使用硅胶色谱法（己烷溶液2-5%EtOAc）纯化产品。产率约88%

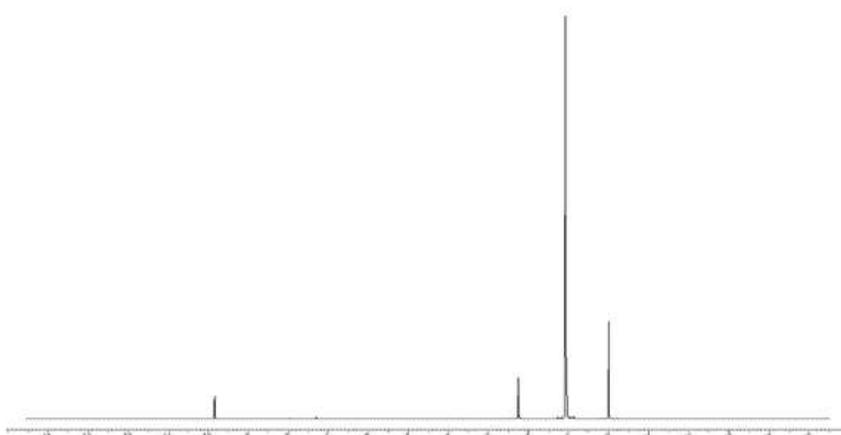
产物由 www.nmrdb.org 预测核磁数据： δ 0.93 (9H, s), 1.27 (9H, s), 1.32-1.44 (18H, 1.37 (s), 1.39 (s)), 2.48 (2H, s), 3.85-4.13 (4H, 3.92 (ddd, J = 13.1, 7.1, 1.9 Hz), 4.04 (ddd, J = 13.1, 7.4, 7.1 Hz)), 5.62 (1H, s), 7.42 (1H, s).

(6)第六步反应：在500mL的三颈圆底烧瓶加入适量底物，装上回流冷凝器和50mL的滴液漏斗，以及一个特氟龙涂层搅拌棒充注叔丁基二甲基硅氯(110克，0.729 mol, 1当量)。通入干的氮气，出口气体依次通过含有固体氢氧化钾的捕集器和含有饱和碳酸氢钠水溶液的捕集器。从滴液漏斗中加入无水肼(40ml, 1.28 mol, 1.75当量)，在接收瓶中搅拌固体试剂，15分钟后加入完成。在23°C下继续搅拌30分钟。然后将反应混合物(白色悬浮液)在70°C下加热2.5 h。停止加热和搅拌，反应混合物分离成两个不混相的液相。当反应混合物冷却到环境温度(23°C)时，下层相凝固。冷却后，将形成上层的无色液体通过套管转移到250ml圆底烧瓶中。分馏得到产物。产率约95%

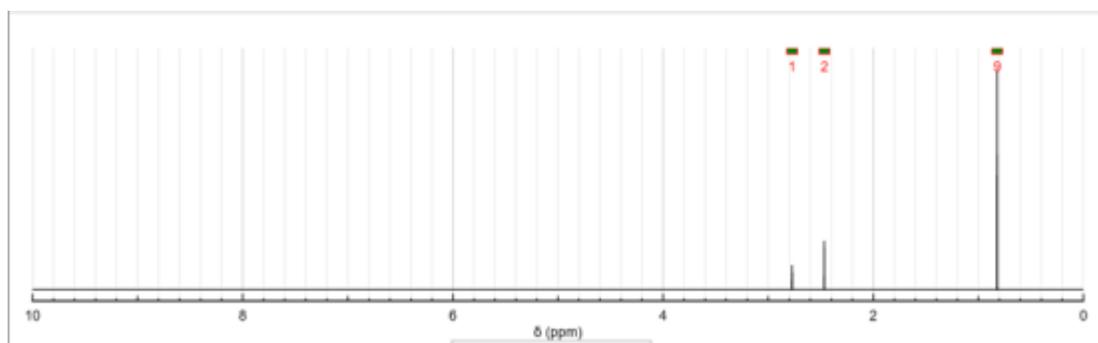
产物由 www.nmrdb.org 预测核磁数据： δ 0.94 (18H, s), 1.32 (18H, s), 2.20 (4H, s), 3.84-4.12 (4H, 3.92 (ddd, J = 13.1, 7.1, 1.9 Hz), 4.04 (ddd, J = 13.1, 7.4, 7.1 Hz)), 5.59 (1H, s), 6.96 (1H, s).

3 附图

H-NMR(CDCl₃/400M) 3, 3-二甲基丁醛

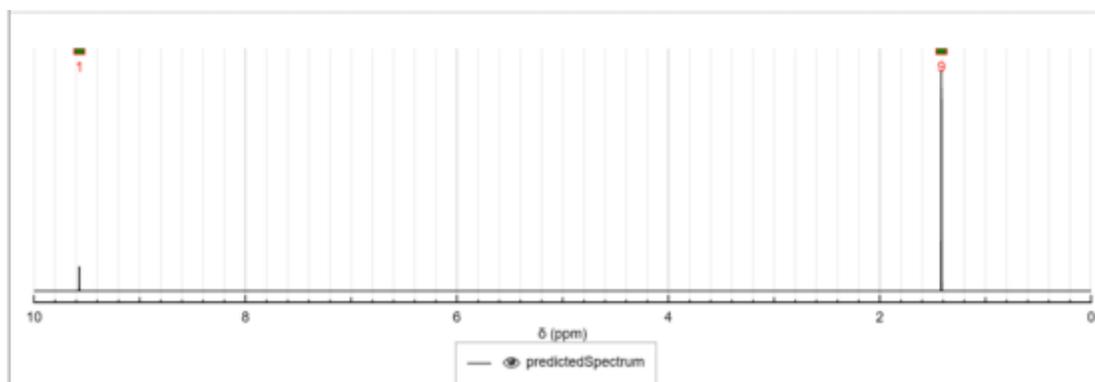


H-NMR(CDCl₃/400M) 4,4-二甲基戊炔



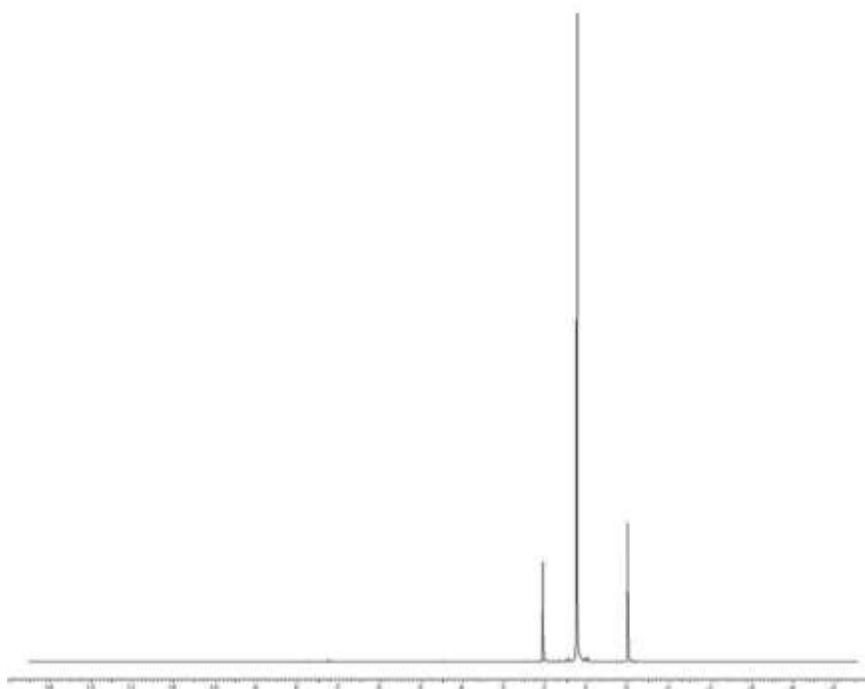
www.nmrdb.org 预测 ¹H-NMR

¹H-NMR(CDCl₃/400M) 4,4-二甲基-2-戊炔醛

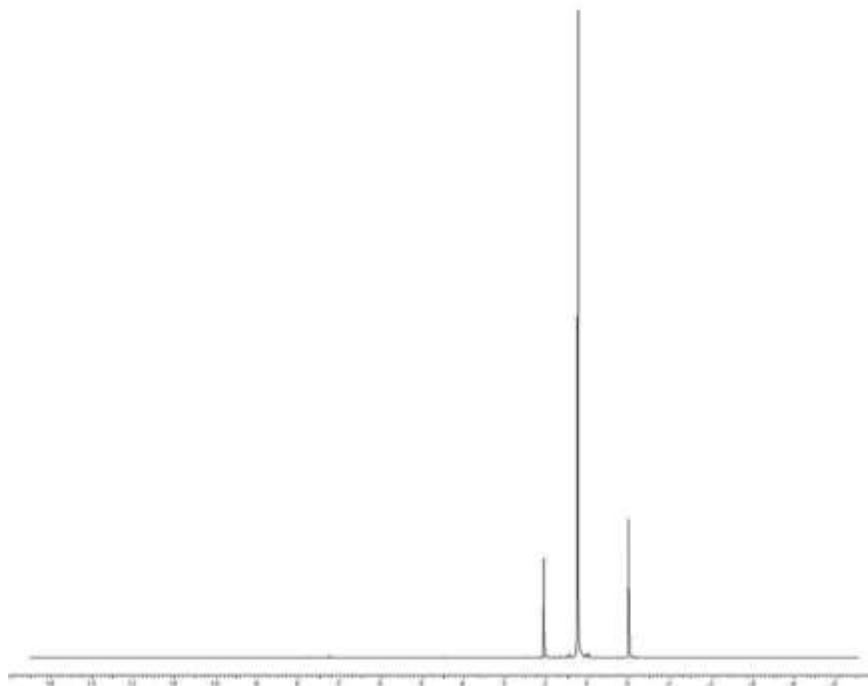


www.nmrdb.org 预测 ¹H-NMR

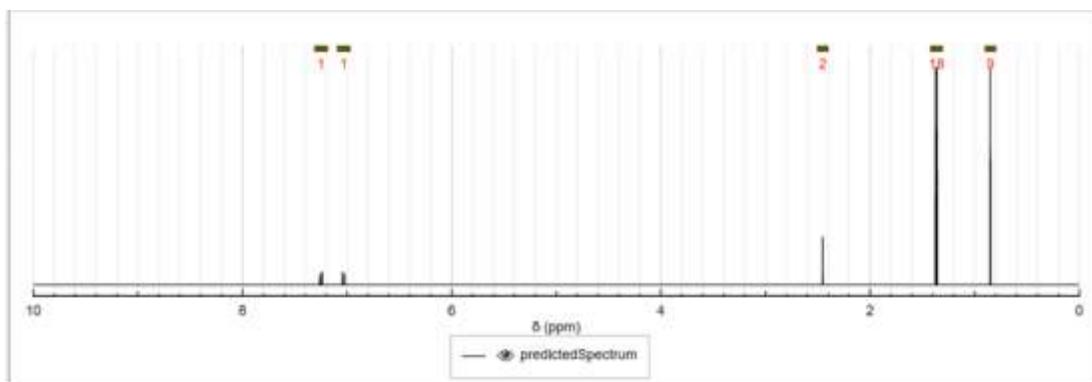
¹H-NMR(CDCl₃/400M) 4,4-二甲基-2-戊炔醛



$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/400\text{M})$ 3,3-二甲基戊炔

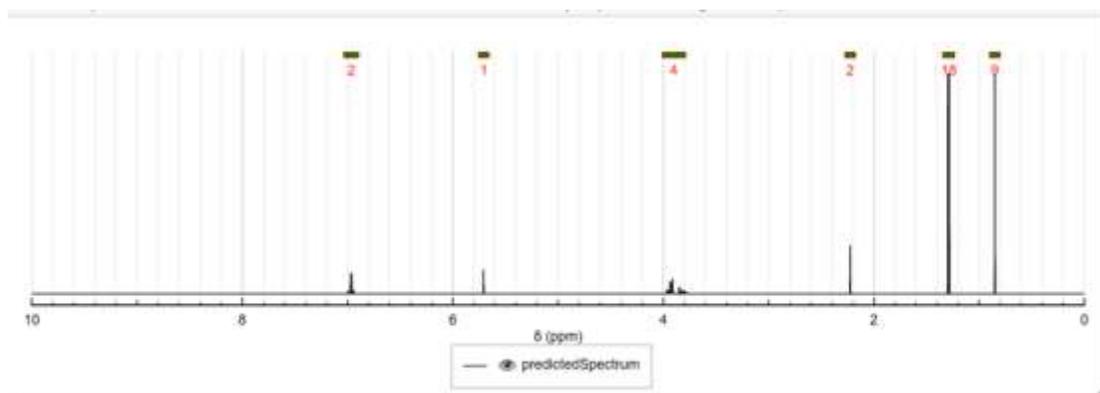
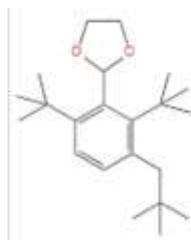


$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/400\text{M})$ 2, 6-二叔丁基-3-新戊基苯甲醛



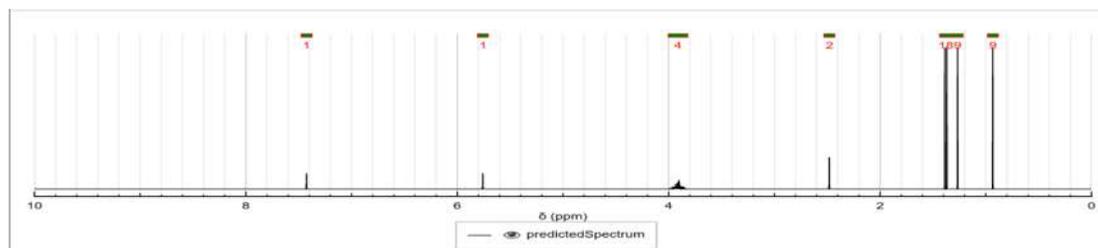
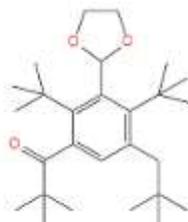
www.nmrdb.org 预测 $^1\text{H-NMR}$

H-NMR(CDCl₃/400M) 第四步产物



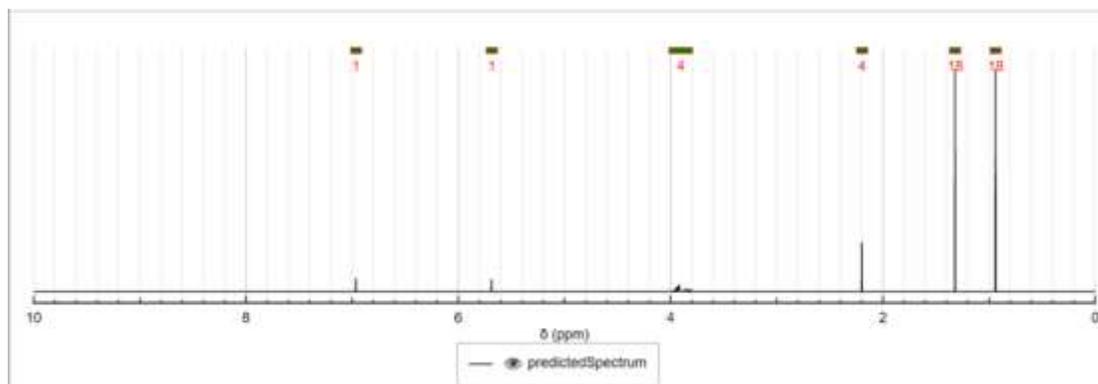
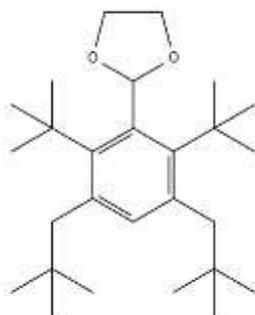
www.nmrdb.org 预测 ¹H-NMR

H-NMR(CDCl₃/400M) 第五步产物



www.nmrdb.org 预测 ¹H-NMR

H-NMR(CDCl₃/400M) 最终产物



www.nmrdb.org 预测 ¹H NMR